Aus der Medizin. Universitäts-Klinik zu Rostock.
Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.

# Zur Symptomatologie und Therapie der Addison'schen Krankheit.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
—— DER UNIVERSITÄT ROSTOCK ——

vorgelegt von

**Fritz Wigand**
aus Clausthal.

1933

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Die Addison'sche Krankheit stellt ein seltenes Krankheitsbild dar. Es ist daher angebracht, die klinischen Beobachtungen einzelner besonders bemerkenswerter Fälle mitzuteilen. Aus der hiesigen Medizinischen Klinik sind im Laufe der letzten Jahre verschiedene Arbeiten über die Addison'sche Krankheit veröffentlicht worden, so von Hans Curschmann: „Ueber vergebliche Transplantation einer menschlichen Nebenniere bei Morb. Addison" und „Ueber symmetrische Arthropathien bei Morb. Addison". Ueber die letzten in unserer Klinik beobachteten Fälle soll im folgenden berichtet werden.

Ich beginne mit einem Fall, in dem familiäre, an M. Addison erinnernde Zustände vorlagen. Es handelt sich um 4 Brüder. Der älteste war zum ersten Male im Jahre 1925 in unserer Behandlung.

Die Familienanamnese ergibt keinen Anhalt für vererbliche Krankheiten. Die Mutter lebt noch heute in hohem Alter und ist völlig gesund. Der Vater ist, auch in hohem Alter, an Krebs gestorben. Eine Lues ist sowohl bei den untersuchten Patienten wie auch bei den Eltern auszuschließen. Ueber die Geschwister wird später noch eingehend zu berichten sein.

**Pat. Paul L.:** E. A.: Als Kind Masern, Scharlach, Lungenentzündung. Schon seit einigen Jahren fühlt er sich krank. Er klagt über Mattigkeit, Hinfälligkeit, viel Durst. Seit August 1924 ist der Pat. ganz arbeitsunfähig. Deutlich zunehmende Braunfärbung der Haut, große Flüssigkeitsaufnahme, Urinmenge stets vermehrt. Allmählicher Fettansatz. Schmerzen sind nicht vorhanden; seit einigen Wochen besteht eine Verminderung des Sehvermögens.

Status: 27jähriger Patient in gutem Ernährungszustand. Haut am ganzen Körper braun gefärbt. Femininer Typus; starke Ausbildung der Mamillargegend, mangelhafte Ausbildung der Behaarung des Genitale, fehlende Axillarhaare.

Schädel: o. B. Augen frei beweglich. Pupillen mittelweit, rund, reagieren prompt auf Licht und Convergenz. Kein Ny-

stagmus. Hirnnerven o. B. Mund- und Rachenhöhle o. B. Hals: keine Struma, keine Drüsenschwellungen. Thorax: breit, gut gewölbt, symmetrisch, fettreich. Lungen: überall voller Klopfschall, reines Vesikuläratmen.

Herz: Silhouette sehr klein, Herztöne rein.

Abdomen: o. B. Hypoplasie des gesamten Genitale.

Nervensystem: Sensibilität o. B. Pat. macht im ganzen einen apathischen, aber sonst psychisch intakten Eindruck. Lähmungen bestehen nicht, wohl aber allgemeine Muskelschwäche. Reflexe sämtlich normal auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

Der Urinbefund ist normal. Spezif. Gewicht 1023, Reaktion sauer. Chemisch und mikroskopisch finden sich keine krankhaften Bestandteile.

Blutstatus: Hämoglobin 90 %, Erythrozyten 5,2 Mill., Leukozyten 8000, Färbe-Index 0,9. Ausstrich: Segmentk. 52 %, Stabk. 6 %, Lymphoz. 24 %, Eos. 6 %, Monoz. 12 %. Erythrozyten: o. B.

Serumviscosität 1,8, Serumkonzentration 8,622.

Verhältnis von Albuminen zu Globulinen 65:35.

Abderhalden'sche Reaktion: Hypophyse —, Thyreoidea —, Thymus —, Testes +, Ovarien —, Prostata +, Pankreas +, Großhirn —, Nebenniere —, Placenta —.

Blutdruck durchschnittlich 90/60 mm Hg.

Blutzucker: 0,075.

Nach subkutaner Adrenalingabe steigt der Blutdruck nur auf maximal 110/65, der Blutzuckerspiegel nur auf 0,14. Eine Zuckerausscheidung im Urin findet nicht statt.

Mageninhalt nach Probefrühstück 40 ccm, Gesamtacidität 49, keine Milchsäure.

Stoffwechsel: Grundumsatz-Steigerung um 7 %; nach 200 g Fleisch, 50 g Fett und 100 g Brot Steigerung um 25 %.

Die Lumbalpunktion ergibt folgenden Befund: Anfangsdruck 130, abgelassene Menge 6 $cm^3$, Enddruck 110. Zellgehalt nach Fuchs-Rosenthal 4, Nonne-Apelt'sche Reaktion negativ, Eiweißgehalt nach Nißl 2 Strich. Liquor hell, wasserklar. Atemschwankungen positiv, desgl. Pulsschwankungen positiv.

Pat. wurde 3 Monate in der Medizinischen Klinik behandelt (Testogan, Höhensonne) ohne nennenswerten Erfolg. Er wurde in etwa dem gleichen Zustand wie bei der Aufnahme entlassen. An Arbeitsfähigkeit ist nach wie vor nicht zu denken. Nach längerer Ruhezeit trat dann — immer im Frühjahr — geringe Besserung ein, so daß dann gelegentlich leichte Arbeit verrichtet werden konnte. 1927 rechtsseitige Gürtelrose. Im Dezember 1929

wird dann Patient von seinem Hausarzt, der ihn wegen seiner Blutarmut mit Arsen und Haematopan behandelt hat, der Medizinischen Klinik zu Greifswald überwiesen. Wir erfahren von dort über seinen Zustand folgendes: Seit ca. einem ¾-Jahr morgens Husten und wenig graugelben Auswurf; nie Fieber oder Nachtschweiße. Stuhl immer unregelmäßig, hart und knollig. Gelegentlich besteht Erbrechen. In den letzten 6 Wochen vor der Krankenhausaufnahme 10 Pfd. Gewichtsabnahme. Die Libido hat angeblich merklich nachgelassen. Das Schlafbedürfnis ist gegen früher nicht gesteigert. Inf. ven. neg. Kein Alkohol- oder Nikotinabusus. Eine zunehmende Entschlußunfähigkeit weiß der — primitive — Pat. nicht anzugeben.

Der S t a t u s zeigt gegenüber dem Untersuchungsbefund von 1925 keine wesentlichen Aenderungen. Die Pigmentierung ist deutlich, besonders stark gebräunt sind Gesicht, Furchen des Handtellers, Scrotum und Analfalte. Keine nachweisbare Pigmentation der Conjunktiven, an der Wangenschleimhaut sowie an den Zungenrändern zahlreiche, z. T. confluierende braune Pigmentflächen. Am Halse ist jetzt eine deutliche, damals noch nicht vorhandene Struma nachweisbar. An der Lunge ist in keiner Weise bei der unmittelbaren Untersuchung ein krankhafter Befund zu erheben.

Die Herztöne sind rein, sehr leise. $A_2$ lauter als $P_2$. Aktion regelmäßig, Tachycardie (100 Schl. i. d. Min.). Der Puls ist auffallend klein, Blutdruck 85/40 mm Hg. Die Muskulatur der Extremitäten ist außerordentlich schwach, fühlt sich auch bei der Kontraktion weich an.

Nervensystem: Reflexe jetzt schwach auslösbar, besonders der linke Patellarreflex. Nystagmus. Psychisch macht der Pat. einen müden, gleichgültigen Eindruck. Der Gesichtsausdruck ist in Anbetracht des Alters infantil.

Bemerkenswert ist, daß einige Tage nach der Aufnahme röntgenologisch eine vorwiegend lob. exsud. Tbc. im oberen Teil der linken Lunge festgestellt wurde.

Blutstatus: Hb. 70 %, Erythroz. 4,0 Mill., Leukoz. 9900, F. I. 0,87.

Ausstrich: Segmentk. 57 %, Stabk. 11 %, Lymphoz. 23 %, Eos. 1 %, Monoz. 8 %. Erythroz.: o. B.

Der Allgemeinzustand des Pat. war sehr schlecht. Pat. ist dann gegen ärztliches Anraten aus der Klinik entlassen worden und einige Tage nach seiner Rückkehr, wie wir von den Angehörigen erfahren, ad exitum gekommen.

Es handelt sich also um einen Patienten, bei dem sich etwa im 18. Lebensjahre ohne ersichtliche Ursache Zeichen einer schleichenden, fortschreitenden Krankheit bemerkbar machen. Im Vordergrund steht zunächst eine pluriglanduläre Insuffizienz, doch sind schon damals (1925) deutliche Zeichen eines M. Addisonii vorhanden, so die auffallende Pigmentierung der Haut, der abnorm niedrige Blutdruck, das geschwächte Allgemeinbefinden. Für eine Tuberkulose ergab sich im Jahre 1925 keinerlei Anhalt, sodaß wir damals eine Nebennierenschädigung auf tuberkulöser Grundlage nicht annahmen. Beweisend ist dies zwar nicht, denn es braucht keineswegs bei Tbc.-Addison ein primärer Herd nachweisbar zu sein. Unsere Ansicht wird aber durch verschiedene Gründe erhärtet. Einmal ist der sehr chronische Verlauf der Krankheit auffallend. Im allgemeinen finden wir bei akutem Auftreten von M. Addison ein stetiges, oft rapides Fortschreiten der Erscheinungen, das meist in wenigen Monaten oder Jahren zum Tode führt. Im vorliegenden Falle besteht die Krankheit aber wohl schon seit mehr als 10 Jahren. Die Lungentuberkulose scheint die Todesursache gewesen zu sein, obwohl sie an sich vielleicht noch garnicht sehr weit fortgeschritten war. Aber wir wissen, daß die Widerstandsfähigkeit des Körpers durch M. Addison sehr herabgesetzt wird, und daß schon geringe Anlässe den Tod herbeiführen können, wobei die Art der Noxe gleichgültig ist (Curschmann). Sie kann bestehen in Krankheiten aller Art, Vergiftungen, Verletzungen, aber auch körperlicher Anstrengung und sogar schon psychischen Insulten. Wir möchten daher im vorliegenden Falle an eine angeborene Anomalie der Nebennieren denken, zumal hier eine allgemeine Dysfunktion des innersekretorischen Apparates vorliegt, die auch kaum erworben sein dürfte. Dafür spricht weiter noch die Tatsache, daß 3 weitere Brüder scheinbar an Symptomen der Addisonschen Krankheit leiden. Sie alle weisen eine auffallend braune Hautfarbe auf, klagen über Mattigkeit und mangelnde Ausdauer, sind anfällig gegen Erkältungen, usw. Der Blutdruck betrug bei dem zweitältesten nach längerer körperlicher Bewegung (Bahnfahrt, Weg zur Klinik) nur 110/65 mm Hg., ist also herabgesetzt. Traumen irgendwelcher Art werden nicht angegeben.

Der jüngste von den 4 Brüdern war schon mehrfach in Behandlung unserer Klinik. Im Alter von 16 Jahren kam er in die Klinik wegen eines Peritonsillarabszesses.

Die Anamnese ergibt folgendes: Als Kind Masern, mit etwa 8 Jahren Lungenentzündung, mit 10 Jahren Gürtelrose, mit 11

Jahren wurden ihm Polypen aus der Nase entfernt. Schon als Kind fühlte sich Pat. immer sehr matt, körperlich leistungsunfähig. In der Schule hatte er wegen seiner Gedächtnisschwäche stets Schwierigkeiten mitzukommen. Als er mit 14 Jahren begann, in der Landwirtschaft zu helfen, nahmen seine Beschwerden stark zu. Er fühlte sich immer matter, sein Gedächtnis wurde schwächer, die Hautfarbe nahm an Bräune zu; ferner stellten sich allmählich Magen- und Darmbeschwerden ein, Schmerzen im Kreuz; außerdem neigte er seither auffallend zu Erkältungen. Seit dem vorigen Sommer hat er, besonders nach längerer Ruhe (Sitzen oder Liegen) Schmerzen in den Waden. Nachts traten öfters Anfälle der Art auf, daß seine Glieder völlig steif waren und er den Kopf nicht drehen konnte.

Der Status weist kaum Besonderheiten auf. Der Ernährungszustand ist gut, die Bauchdecken etwas adipös. Die Haut ist am ganzen Körzer braun verfärbt, besonders dunkel an den physiologischerweise pigmentierten Körperstellen, sowie an den Händen, am Hals und gürtelförmig am Stamm. Die Lippen sind trocken, bräunlich gefleckt. Schleimhautpigmentation ist sonst nicht vorhanden. Das Gebiß ist gepflegt, gut kaufähig. Am Halse keine Struma, keine Drüsenschwellungen. — Herztöne rein, $P_2$ ist etwas betont. Der Puls ist mäßig gefüllt, in d. Min. 80—100 Schl. — Der Blutdruck schwankte zwischen 80/40 und 100/65 mm Hg. An den inneren Organen ist physikalisch und röntgenologisch kein pathologischer Befund zu erheben. Pat. macht im ganzen einen sehr apathischen und schlaffen Eindruck. Der Nervenstatus ist sonst normal.

Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung:

| | |
|---|---|
| $O_2$-Verbrauch | 193,68 cm³ |
| $CO_2$-Abgabe | 184,27 cm³ |
| R-Quot. | 0,95 |
| Ist-Umsatz: | 1398 Kalor. |
| Soll-Umsatz | 1517 Kalor. |

Grundumsatz-Verminderung um 8 %.

Nach subkutaner Adrenalingabe stieg der Blutzucker von 76 nur auf 105 mg %, eine Glykosurie trat nicht auf. Ebenso war der Anstieg des Blutdruckes nur sehr gering, maximal auf 112/58.

Die Anzahl der Erythrozyten war vermindert: 3,6 Mill.; ein wesentlicher Blutverlust lag nicht vor. Leukozyten: 11 000. Die Erhöhung ist wohl durch den Abszeß bedingt. Starke Mononucleose (15 %) und Eeosinophilie (7 %). Kein pathol. Urinbefund.

Der Zustand des Kranken war während des an sich nicht erheblichen Tonsillarabszesses zeitweise so außerordentlich schlecht, daß mit einem Exitus letalis gerechnet werden mußte.

Nach Spaltung des Abszesses fällt das Fieber lytisch ab, und es tritt eine allmähliche Besserung des Allgemeinzustandes ein. Nach insgesamt 3monatiger Behandlung wird Pat. entlassen und zu gelegentlicher Nachuntersuchung wiederbestellt. Er hat dann 6 Monate nicht mehr gearbeitet und kommt zu erneuter Beobachtung in die Med. Klinik. In der Zwischenzeit hat er sich angeblich gut erholt, macht auch einen etwas frischeren Eindruck als bei seiner letzten Entlassung. Die Pigmentierung der Haut ist etwas zurückgegangen. Das Blutbild hat sich gebessert. Die Zahl der Erythrozyten beträgt jetzt 5 Mill., die der Mononucleären ist gesunken auf 3 %. Eine Eosinophilie von 6 % besteht noch jetzt.

Es handelt sich also auch bei diesem Patienten um einen M. Addison. Auffallend ist auch bei ihm der chronische Verlauf der Krankheit. Bei körperlicher Anstrengung sowie bei Infektionskrankheiten beobachtet er eine erhebliche Steigerung seiner für die Addisonsche Krankheit charakteristischen Beschwerden, die dann nach längerer Ruhe und Erholung immer wieder auf den Status quo ante zurückgehen.

Ein temporärer Addisonismus, der bei Infektionskrankheiten und toxischen Schädigungen vorkommen kann (Ehrmann und Dinkin), ist an diesem wie auch an den vorher besprochenen Fällen auszuschließen, wie aus der Anamnese hervorgeht.

Wir beobachteten also an diesem Beispiel die bemerkenswerte Tatsache, daß die Addisonsche Krankheit auch familiär auftreten kann, und zwar offenbar durch angeborene, mangelhafte Anlage der Nebennieren oder des chromaffinen Systems im Körper bzw. der accessorischen Nebennieren.

Ein solch krasses Beispiel von familiärem Addisonismus finden wir in der Literatur bisher nicht beschrieben. Zu erwähnen sind folgende Fälle: Wakefield teilt 1927 einen Fall mit, der eine familiäre und kongenitale Hautpigmentierung hatte, eine totale Alopecie aufwies und an einer akuten Infektionskrankheit mit addisonartigem Ausgang zum Exitus kam. Die Autopsie ergab völliges Fehlen einer Nebenniere, sowie Sklerose der anderen Nebenniere, des Pankreas, der Hypophyse und des Testes. Auffallend war an diesem Fall, daß typische Addisonsymptome fehlten. Morabito berichtet ferner über einen Fall von M. Addison, der ein 7jähriges Kind betraf. Eine 10jährige Schwester

bietet dasselbe Krankheitsbild, jedoch frustaner Ausbildung. Krankheitsdauer bei beiden 8—9 Mon. Symptome: Abmagerung, Hautpigmentierung, Hypothermie, Wassermann- und Tuberkulinprobe positiv. Therapeutischer Versuch mit Glycerinextrakt von Nebennieren, antiluetischer Kur, roborierenden Pharmaca ohne sichtlichen Erfolg. Endlich sei noch Boenheim erwähnt, der in einer Arbeit „Ueber chronische, benigne Hypofunktion der Nebennieren" (Ein Beitrag zur Kenntnis der vegetativ endokrinen Heredodegeneration) einige Fälle von „chronischer Hypadrenalie" beschreibt, an denen er die erbliche Belastung hervorhebt. Hier handelt es sich aber fast nur um familiäre Störungen innersekretorischer Drüsen schlechthin.

Eine evtl. in Aussicht genommene Nebenniereninplantation wurde an dem zuletzt beschriebenen Falle nicht durchgeführt, auch das Cortin konnte bisher nicht angewandt werden, da es bis zum Abschluß der Arbeit noch nicht im Handel erhältlich war.

In dem zuletzt besprochenen Falle konnte an der Diagnose M. Addisonii kein Zweifel bestehen. Es kann aber Fälle, besonders des Initialstadiums geben, bei denen die Diagnose sehr erschwert ist. Denn das markanteste Symptom des M. Addison, die Pigmentierung der Haut, kann bei verschiedenen Infektionskrankheiten vorkommen, während Kreislaufstörungen, Darmstörungen, Mattigkeit usw. ohne Zusammenhang damit selbständig vorhanden sein können. Andererseits finden wir in der Literatur Fälle von M. Addison beschrieben, bei denen die Pigmentierung der Haut vermißt wird (Christ und Rowntree, Wakefield). Ein sicheres Differentialdiagnosticum kannten wir bisher nicht. Ein solches soll nach den Arbeiten von Felix Oefelein und Herbert Trautwein in der Bestimmung der Katalase des Blutes gegeben sein. Sie berichten in ihrer Arbeit von einer Erhöhung des Katalase-Index bei nebennierenexstirpierten Kaninchen und einigen Fällen von Morb. Addison.

(Eine deutliche Unterscheidung der Begriffe Katalase-Index und Spaltungsindex läßt die Arbeit vermissen. Da hier nur nach der Methode von Bach und Levinger gearbeitet wurde, nach der der Spaltungsindex gemessen wird, kann ein Irrtum nicht aufkommen. Es geht aber aus dem folgenden hervor, daß eine genaue Trennung beider Begriffe notwendig ist).

Zunächst einiges zur Methodik der Katalasebestimmung, auf deren technische Einzelheiten hier nicht eingegangen werden soll. Die Katalase ist ein $H_2O_2$ spaltendes Ferment im Blute, das an

die festen Bestandteile gebunden ist. Um die Menge oder Wirkungskraft quantitativ zu messen (abgesehen von jodometrischen und gasvolumetrischen Methoden), läßt man im Prinzip eine bestimmte Menge Blut auf eine bestimmte Menge $H_2O_2$ eine gewisse Zeit oder bis zur Vollendung der Reaktion einwirken. Man beendet die Reaktion durch Inaktivieren der Katalase mit $H_2SO_4$. Durch Titration mit K.-Permanganat berechnet man dann die Menge des zersetzten $H_2O_2$ und setzt diese in Beziehung zur Anzahl der Erythrozyten.

Für diese Messungen ist eine Reihe von Methoden ausgearbeitet worden, von denen sich aber bisher die von E. Bach und Levinger angegebene, später von E. Bach noch etwas modifizierte, als die zweckmäßigste und wohl am meisten geübte durchgesetzt hat. Im Jahre 1931 hat dann Masch auf Veranlassung von Prof. von Krüger, dem wir eine ganze Reihe von Arbeiten auf dem Gebiete der Katalaseforschung verdanken, in einer Inauguraldissertation eine Methode ausgearbeitet, die eine Modifikation der von A. Bach und Zubkowa ausgearbeiteten Methode darstellt, bei der er auf eine Messung der Reaktion in bestimmten Zeitabständen verzichtet, vielmehr nur eine einmalige Bestimmung am Schlusse der Reaktion vornimmt, die praktisch nach 2 Stunden beendet ist. Den gefundenen Wert bezeichnet er als Katalaseindex. E. Bach und Levinger nehmen die einzelnen Messungen von 5 zu 5 Minuten gleich von Beginn der Reaktion an vor und bezeichnen den aus den Durchschnittswerten dieser Messungen errechneten Wert als Spaltungsindex. Er sagt also etwas aus über den Verlauf (Intensität, Geschwindigkeit) der Reaktion, der Kataseindex dagegen über das Gesamtspaltungsvermögen der Katalase. Neben diesen prinzipiellen Unterschieden seien nebenbei Unterschiede in der Art der Verdünnung der Blutlösungen wie auch der Chemikalien usw. angedeutet.

Wir haben bei dem vorliegenden Falle die Bestimmungen nach beiden Methoden ausgeführt. Eine Erhöhung des Katalaseindex ergab sich nicht. Er betrug ca. 4,8, das bedeutet nach dem von Masch aufgestellten — und von uns in 15 Fällen bestätigten — Durchschnitt keine Erhöhung. Der Spaltungsindex ist dagegen deutlich erhöht, und es bestätigt sich also auch an unserem Falle die Annahme Oefeleins und Trautweins, daß bei Morb. Addison ein erhöhtes Spaltvermögen der Blutkatalase vorliegt.

Die Zeitspanne zwischen Bestimmung 1 und 2 betrug 2 Tage, zwischen 2 und 3 zwei Stunden.

Bestimmung 1.

| Zeit | Verbrauch Permangan | Konstante | K. Mittelw. |
|---|---|---|---|
| Kontr. | 20,35 | | |
| n. 4 min. | 13,8 | 4,219 | |
| n. 8 min. | 10,5 | 3,773 | 3,873 |
| n. 12 min. | 7,25 | 3,734 | |
| n. 16 min. | 5,4 | 3,768 | |

Bestimmung 2.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Kontr. | 20,3 | | |
| n. 4 min. | 13,75 | 4,227 | |
| n. 8 min. | 10,2 | 3,735 | 3,792 |
| n. 12 min. | 7,2 | 3,579 | |
| n. 17 min. | 4,9 | 3,630 | |

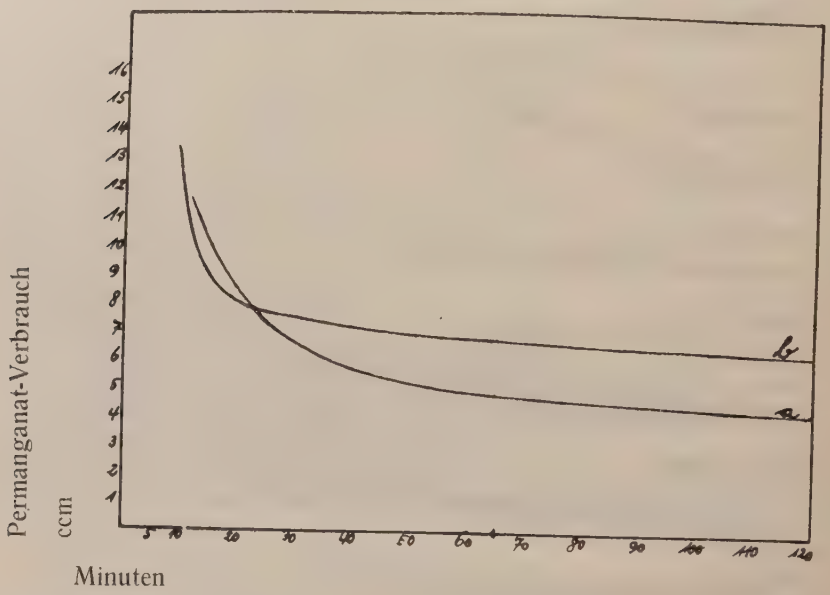
Bestimmung 3.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Kontr. | 19,8 | | |
| n. 4,5 min. | 13,4 | 4,271 | |
| n. 8 min. | 10,1 | 3,708 | 3,8 |
| n. 12,5 min. | 7,5 | 3,513 | |
| n. 16 min. | 5,3 | 3,711 | |

Die Anzahl der Erythrozyten betrug 5 Millionen; es ergibt sich also als Spaltungsindex: 7,6. Dieser ist gegenüber der Norm (ca. 5—5,5) als deutlich erhöht zu bezeichnen.

Es geht hieraus auch hervor, daß die Methode von Masch zu differentialdiagnostischen Zwecken beim Morb. Addison nicht anwendbar ist, da nur der Spaltungsindex, dagegen nicht der Katalaseindex in unserem Falle von M. Addison erhöht ist. Aus der beigefügten Kurve geht der Reaktionsverlauf bei einem Gesunden und Addisonkranken hervor.

Bei der Titration verbrauchte Permanganatmenge, gemessen in Abständen von 10′, bei einem Gesunden (a) und Addisonkranken (b).




(Wenn bei den obigen Bestimmungen die Werte für die Konstante stärker von einander abweichen als in den Tabellen von Bach und Levinger, so mag das daran liegen, daß wir nicht mit einem Scheidetrichter arbeiteten. Es wurde mit großen Pipetten gearbeitet, deren Ausflußdauer ca. 30 Sek. beträgt. Eine genaue Bestimmung des Zeitpunktes der Inaktivierung war also sehr erschwert. Ferner war ein ganz genaues Abmessen des Gemisches von Blut und $H_2O_2$ dadurch unmöglich, daß durch die Reaktion eine sehr starke Bildung von Luftblasen hervorgerufen wird, die man mit aufzieht. Die wirkliche Flüssigkeitsmenge ist also geringer als die Marke an der Pipette angibt, besonders bei der 3. Messung, bei der man den Höhepunkt der Bläschenbildung beobachtet. Der Wert der 4. Messung wird dann meist wieder höher, weil zu dieser Gemischmenge noch diejenige Flüssigkeitsmenge hinzukommt, die bei den ersten 3 Messungen durch Luftblasen verdrängt wurde.)

Eine erfolgreiche Therapie der Addisonschen Krankheit kennen wir bis heute nicht. Die Verpflanzung einer gesunden Nebenniere als Ersatz für die aus verschiedensten Gründen funktionsunfähige wäre das nächstliegende. Aber die Erfolge blieben bisher aus. Hans Curschmann berichtete 1927 schon über einen Fall von vergeblicher Nebennierentransplantation und erwähnt in seiner Publikation die Arbeiten von Jaboulay, Busch und Wright, Augagneur u. a. Gleiche Mißerfolge an 2 Fällen beschrieb J. Bauer, in denen von Eiselsberg die Nebenniere in mehreren Stücken präperitoneal und in die Marksubstanz des Sternums implantierte. Von günstigen Erfolgen berichtet Leschke, die durch eine homöoplastische Implantation in eine Muskeltasche über dem Bauchfell und gleichzeitige Verabreichung von Nebennierentabletten per os und Triphalininjektionen erzielt wurden. Weiter seien die von Reinhart und Hurst, Tanner und Ostmann beschriebenen Fälle erwähnt, auf die ich später noch eingehe.

Gerade an diesen Fällen beobachteten wir aber, daß die Transplantation immer ergänzt wurde durch ständige Zuführung von Nebenniere oder Erzeugnissen daraus. Von der Heterotransplantation ist man vollkommen abgekommen, da sich die Einheilung artfremder Organe als unmöglich erwiesen hat, ja, sogar schwere Giftschädigungen durch Eiweißabbauprodukte des Transplantates hervorgerufen werden können. Aber auch die Homotransplantation hat nicht den gewünschten Erfolg gebracht.

Trotzdem wurde im folgenden Falle nochmals eine Transplantation versucht, zumal die Krankheitserscheinungen des Pat. noch nicht so schwer waren, daß man ihm den Eingriff nicht ohne Bedenken hätte zumuten dürfen.

Es handelt sich um einen 50jährigen Landarbeiter.

Anamnese: Als Kind angeblich nie ernstlich krank gewesen, auch sonst kann er keine nennenswerten Krankheiten angeben. Vor 2 Jahren stürzte er von einem Wagen und klagt seither über Schmerzen im Kreuz und im Kopf. (5 Wochen Krankenhausaufenthalt.) Noch heute besteht Druckgefühl auf der linken Kopfseite, besonders im linken Ohre. Kein Ohrensausen. Im Frühjahr 1929 angeblich nach einer Erkältung und Einnehmen einer vom Arzt verordneten Medizin Verstopfung, Magenschmerzen mit saurem Aufstoßen, Appetitlosigkeit, kein Erbrechen. Es trat zunehmende Abmagerung ein, die Muskelkraft ließ mehr und mehr nach, ferner trat eine braune Verfärbung der Haut auf, besonders an den von der Kleidung bedeckten Körperstellen. Pat. hat an-

geblich in der letzten Zeit nur Weizenbrot, saure Milch und Tee zu sich genommen.

Stuhlgang: keine schleimigen oder teerfarbenen Stühle. Häufige Obstipation. Wasserlassen o. B. Infekt. ven. neg. Alkohol: früher Abusus, jetzt nicht mehr. Nikotin: 50 g pro Woche. Neben den obigen Beschwerden klagt Pat. seit 1924 über Schmerzen im linken Knie, die zuerst beim Kartoffelhacken auftraten. Ein Jahr später die gleichen Schmerzen auch im rechten Knie. In den folgenden Jahren traten nach und nach ähnliche Beschwerden auch in den Schulter-, Arm- und Handgelenken sowie im linken Fußgelenk auf. Diese — stechenden — Schmerzen sind besonders stark bei regnerischem Wetter, bei der Arbeit heftiger als bei Bettruhe. Nachts werden die Gelenke häufig „dumpf" und steif. Rötungen an den Gelenken hat Pat. angeblich nie beobachtet. Seit einem Jahre sind die Kniegelenke verdickt. Beugung im rechten Ellenbogengelenk schmerzhaft, Streckung nicht vollständig möglich.

Der Ernährungszustand des Pat. ist stark reduziert. Die Haut am ganzen Körper ist bräunlich verfärbt, besonders am Kopf, an den Händen, Mamillen und am Genitale. Die Schleimhäute sind leidlich gut durchblutet, Pigmentation derselben ist nicht nachweisbar. Keine Oedeme, keine Exantheme.

Schädel: nicht druck- oder klopfempfindlich. Augen frei beweglich, leichter Strabismus konvergens. Pupillen rund, mittelweit, Reaktion auf Licht und Konvergenz erfolgt prompt. Die Zähne fehlen größtenteils, Zunge im hinteren Drittel belegt. Rachenring gerötet, Tonsillen zerklüftet, nicht vergrößert oder entzündlich geschwollen. Die Lippen sind trocken und zeigen bräunliche Pigmentierung. Die Mundschleimhaut ist nicht pigmentiert.

Hals: Drüsen palpabel, nicht druckschmerzhaft. Keine Struma.

Thorax: Trichterbrust, asymmetrisch. Wirbelsäule kyphoskoliotisch, druckempfindlich vom 8. Brustwirbel bis in die Lendengegend. Brustbein und linke Rippen klopfempfindlich.

Lungen: Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Ueber der ganzen Lunge voller sonorer Klopfschall; rechts unten etwas verschärftes Exspirium. Stimmfremitus zeigt keine Abweichungen von der Norm.

Herz: Grenzen nicht verbreitert. Töne rein. Puls ausreichend gefüllt, mäßige Bradycardie, 54 Schl. i. d. Min. Blutdruck 110/70 mm Hg.

Abdomen: unter Thoraxniveau. Druckschmerz dicht unter und links vom Nabel. Keine Resistenzen. Milz und Leber nicht vergrößert. Im linken Nierenlager besteht Druckempfindlichkeit.

Extremitäten: obere: rechtes Ellenbogengelenk aktiv und passiv nicht völlig durchstreckbar. Untere: Knochen der Oberschenkel klopfempfindlich. Am rechten Knie fluktuierender Tumor. Am re. Fuß 6 Zehen.

Nervensystem: Pupillen reagieren prompt auf L. und C. Hirnnerven o. B. Keine Lähmungen, keine Gefühlsstörungen; große allgemeine Schwäche. Bauchdecken- und Kremasterreflexe gut auslösbar, Patellar- und Achillessehnenreflexe schwer auszulösen. Kein Babinski, kein Oppenheim.

Pat. macht einen sehr apathischen Eindruck, er ist mürrisch und wortkarg, eine Verständigung ist mit ihm sehr erschwert, da er als Pole der deutschen Sprache nicht ganz mächtig ist.

Es handelt sich also um das typische Krankheitsbild des M. Addisonii, wenn auch der Blutdruck nicht so tief ist, wie wir es sonst beim Morb. Addison gewohnt sind. Ausgelöst wurde die Krankheit offensichtlich durch einen Sturz von einem Wagen, wobei sowohl eine Blutung wie auch eine durch Trauma aktivierte Tuberkulose zur Insuffizienz der Nebennieren geführt haben kann (Zondek). Die Diagnose M. Addison wird bestätigt durch den Adrenalinversuch: Der Blutdruck stieg von 105/70 auf maximal 115/80, der Puls schwankte zwischen 48 und 54. Der Blutzucker betrug nüchtern 0,075 %, nach einer Stunde 0,110 %, nach 2 Stunden 0,145 % und nach 3 Stunden 0,123 %. Der Blutzucker (nüchtern) schwankte zwischen 0,075 % und 0,08 %. — Der Magensaft zeigte fast völlige Anacidität. Die fraktionierte Ausheberung ergab folgende Werte:

| Menge | Freie H Cl | Gesamtacidität |
|---|---|---|
| 10 ccm | — 49 | 20 |
| 19 „ | — 9 | 1 |
| 21 „ | — 11 | 9 |
| 15 „ | — 7 | 18 |
| 8 „ | — 8 | 2 |

Milchsäure negativ.

Urinbefund: Reaktion sauer, spez. Gewicht 1020, etwas trübe. Außer einer Spur Urobilinogen chemisch keine krankh. Bestandteile. Im Sediment vereinzelte Leukozyten, Plattenepithelien, Bakterien.

Calziumspiegel: 9,2 mg %. — Wassermannsche Reaktion negativ.

Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung.

| | |
|---|---|
| $O_2$-Verbrauch | 239,53 ccm |
| $CO_2$-Verbrauch | 165,25 ccm |
| R.-Quot. | 0,68 |
| Ist-Umsatz | 1643,10 Kalor. |
| Soll-Umsatz | 1212,0 Kalor. |
| Steigerung um: | 35,5 %. |

Lumbalpunktion: Anfangsdruck: 100, abgelassene Menge 10 ccm, Zellgehalt nach Fuchs-Rosentahl 8/3, Reaktion nach Nonne-Apelt: Spur, Eiweißgehalt nach Nissl: 2½ Strich. Liquorzucker: 43 mg % (erniedrigt). Atemschwankungen +, Pulsschwankungen +.

Blutbefund: Erythrozyten 5 568 000, o. B. Hämoglobin 92 %, Färbe-Index 0,82. Leukozyten 5322, davon 64 % Segmentk., 4 % Stabkernige, 26 % Lymphozyten, 6 % Monoz.

Da der Zustand des Patienten sich stetig verschlechterte, entschloß man sich als letzten Versuch zu einer Nebennierentransplantation. Das Transplantat wird gewonnen von einem Hydronephrotiker, der gleichzeitig operiert wird. Der Eingriff wird in Avertin- und Aethernarkose vorgenommen. Die Ueberpflanzung der Nebenniere geschieht in 3 kleinen Akten, indem die vordere Rektusscheibe eröffnet, taschenförmig nach oben und unten ein Transplantationslager gebildet wird. Dabei soll das ganze Nebennierengewebe, abgesehen von der schmalen Schnittfläche, intakt bleiben, an 3 Stellen wird dagegen das Nebennierengewebe wund gemacht. Sehr schonend wird die Fascie mit dem Transplantat vernäht, sodann Subkutannaht, einige Hautnähte.

Pat. hat den Eingriff sehr gut überstanden. Nur am 4. Tage nach der Operation morgens Fieberanstieg bis 39,2, aber schon nachmittags geht die Temperatur wieder zur Norm zurück. Die Operationsnarbe ist per primam verheilt, die Fäden werden am 10. Tage gezogen. Eine beabsichtigte Freilegung des Transplantates wird vom Patienten abgelehnt. Er steht am 13. Tage auf und wird zur weiteren Beobachtung der klinischen Erscheinungen wieder in die Medizinische Klinik zurückverlegt.

Wegen der bereits oben erwähnten mangelhaften deutschen Sprachkenntnisse des Pat. sowie seiner Wortkargheit ist eine Verständigung mit ihm sehr erschwert. Er machte aber nach der Operation einen etwas frischeren Eindruck als vorher, auch äußerte er einigen polnischen Patienten, die mit ihm zusammenlagen, daß er sich subjektiv jetzt etwas wohler fühle. Nun darf

man aber nicht vergessen, daß der operative Eingriff für diesen mürrischen und verzweifelten Menschen die einzige und letzte Hoffnung auf Besserung seines Leidens bedeutete und schon hierdurch sein subjektiv gebesserter Zustand zu erklären ist. Es kommt hinzu, daß er früher immer sehr unter Verdauungsstörungen gelitten hatte, die zu starker Gewichtsabnahme geführt hatten. Seit nun nach der Operation seine Kost geändert und nur eine leichte Kost verabreicht wird, sind diese Störungen weitgehend gebessert. Obgleich der Appetit noch immer schlecht ist, hat sich doch im Ernährungszustand eine gewisse Besserung feststellen lassen. Es erscheint also fraglich, ob die Transplantation diese Besserung veranlaßte. Der Verlauf der Gewichtskurve war sehr konstant und scheint ebenfalls durch die Operation in keiner Weise beeinflußt zu sein. Sie sei im folgenden wiedergegeben: bei der Aufnahme in die Klinik betrug das Gewicht 50,4 kg, 3 Monate später, also bei der Verlegung in die Chirurgische Klinik, 55,7 kg; dann nach der Rückverlegung in 2½ Monaten weiterer Anstieg des Gewichts auf 61,6 kg. Der Anstieg ist also ein völlig stetiger gewesen, in der ungefähr gleichen Zeitspanne vor und nach der Operation um je etwa 5 kg. Eine Beeinflussung durch die Transplantation scheint also nicht erfolgt zu sein. Ein Rückgang der Pigmentation war nicht zu beobachten, ebenso wenig eine Besserung der Gelenkveränderungen. Auch in den chemischen und physikalischen Untersuchungen war eine nennenswerte Aenderung nicht eingetreten.

Der Pat. wurde dann am 16. 1. 1932 in ungeheiltem Zustand entlassen. Der behandelnde Hausarzt teilt uns mit, daß der Zustand völlig unverändert war, von Arbeitsfähigkeit nicht die Rede sein könne, daß vor allem der Appetit nach wie vor minimal und der Kräftezustand sehr schlecht sei. Pat. ist dann noch einige Zeit im Arbeitshaus in Güstrow gewesen, dann als lästiger Ausländer nach Polen abgeschoben worden. Ueber sein weiteres Ergehen konnte leider nichts mehr eruiert werden.

Man muß also auch in diesem Falle wahrscheinlich von einem völligen Versagen der Transplantation sprechen. Lexer hat schon 1920 in seinem Buch über die freien Transplantationen betont, daß die Nebenniere in besonders hohem Maße von ihrer nervösen Versorgung abzuhängen scheint. Die verschiedenen Versuche, die man in dieser Hinsicht gemacht hat, zeigen, daß im eigenen Körper bei Ausschaltung der Innervation die Funktion alsbald aufhört; umso mehr muß das also im fremden Körper der Fall sein. Es kommt weiter hinzu, daß die Marksubstanz als Abkömmling des Sympathicus besonders schwer zur Ein-

heilung zu bringen ist. Es hat sich gezeigt, daß die Rindensubstanz wesentlich länger erhalten bleibt als die Marksubstanz, und man hat nachgewiesen, daß schon 2 Tage nach der Transplantation kein Adrenalin mehr vorhanden war. Die Frage, welcher von den beiden Bestandteilen, Rinde oder Mark, der wichtigere für den Organismus sei, beantwortete Leschke (Wechselbeziehungen innersekretorischer Drüsen) im Gegensatz zu den meisten früheren Autoren dahin, daß die Rinde der wichtigere sei. Mit einer Heilung der Addison'schen Krankheit kann man aber nur dann rechnen, wenn die transplantierte Nebenniere wieder funktionsfähig geworden ist. Denn die einmalige Einverleibung der Nebennierensubstanz bzw. ihrer lebenswichtigen Hormone würde viel zu gering sein. Swingle und Pfiffner benutzen für eine einmalige Injektion den Extrakt aus 3000 g Nebennierensubstanz (Cortin), und wiederholen diese eine Zeitlang. Wenn der Vergleich auch vielleicht nicht ganz einwandfrei ist, so zeigt er doch, daß nur eine wieder funktionsfähig gewordene Nebenniere die erforderliche Menge an Hormonen liefern kann, während die einmalige Gabe von ca. 6 g Nebennierensubstanz kaum eine einmalige Reaktion hervorzurufen in der Lage ist. In diesem Zusammenhang sind die Versuche von Pettineri und Castiglioni interessant. Sie beschäftigen sich mit der Anaphylaxie bei der Transplantation und versuchen durch desensibilisierende Injektionen die anaphylaktischen Phänomene zu vermeiden. Tatsächlich ist es ihnen gelungen, durch Einspritzen von Extrakten aus den Transplantaten entsprechenden Organen ein Erhaltenbleiben von Nebennierentransplantaten bis zu ca. 160 Tagen zu erzielen. Es ist dabei auffallend, daß auch die Marksubstanz, die sonst besonders schnell und zuerst nekrotisch wird, erhalten blieb, wenn auch mikroskopisch eine größere Zahl von Zellen der Rinde als des Marks beobachtet wurde. Lexer hat schon 1920 festgestellt, daß ein Hetero- wie Homotransplantat einer Nebenniere biochemisch und physiologisch nicht einheilbar ist. Wenn man bisher immer wieder Versuche in dieser Richtung gemacht hat, so ist man dazu wohl angeregt worden durch die wenigen in der Literatur veröffentlichten Fälle von gelungener Transplantation. Aber die Zahl derer ist verschwindend gering gegenüber der großen Zahl mißlungener Transplantationen. 1928 beschreibt Reinhart einen Fall, bei dem die Transplantation anscheinend einen günstigen Erfolg gehabt hat; aber er sagt selbst, daß ein dauernder Erfolg nicht erzielt werden kann, und daß die Transplantation nach einiger Zeit wiederholt werden muß. Aber gerade für einen Addisonkranken

bedeutet jeder chirurgische Eingriff eine viel zu große Belastung des Gesamtorganismus, so daß man ihm eine häufige Wiederholung wohl kaum zumuten darf.

Ein weiterer Fall wird uns 1923 von Hurst, Tannner und Ostmann berichtet: Addison'sche Krankheit mit schwerer Anämie.

Die Therapie bestand hier nicht in einer einmaligen Transplantation, sondern es wurden in Abständen von 4 Wochen je eine Einpflanzung in Bauchmuskulatur und Hoden vorgenommen, außerdem eine Bluttransfusion. Das 2. Transplantat bestand in einer von einem soeben verstorbenen Neugeborenen gewonnenen Nebenniere. Gerade solche Transplantate zu gewinnen, wird im allgemeinen sehr schwierig sein, die gerade besonders geeignet erscheinen. Denn im allgemeinen ist die Einheilungstendenz um so größer, je jünger das Transplantat ist. Ob man dies jedoch auch auf die Nebenniere übertragen darf, ist bei der geringen Zahl der Fälle bisher schwer zu entscheiden. Wir können also diesen Fall kaum mit den einmaligen Transplantationen in Zusammenhang bringen, zumal hier auch eine Bluttransfusion vorgenommen wurde. Im Blute kreisen u. a. die Nebennierenhormone. Und es ist sehr wahrscheinlich, daß diese für Einheilung und Funktionsfähigkeit der Transplantate eine wesentliche Rolle spielen. Zondek hat dieses Gebiet in seinem Buch über die Krankheiten der endokrinen Drüsen bereits behandelt. Es bestehen also zwischen den Entstehungsarten der spezifischen Hormone gewisse Wechselbeziehungen, etwa in dem Sinne, daß sich die verschiedenen Hormone gegenseitig aktivieren oder mobilisieren, und daß bei Fehlen des einen oder anderen eine Dysfunktion des Ganzen entsteht. Vielleicht sind hierauf auch die Erfolge von Pettinieri und Castiglioni zurückzuführen.

Abgesehen von Fällen von Morb. Addison, bei denen durch einseitige Exstirpation der kranken Nebenniere (Osterreich) oder durch Entfernung von Tumoren eine Heilung erzielt werden kann, ist von operativen Eingriffen nichts zu erwarten. Die berechtigte Hoffnung der Therapie des M. Addison liegt vielmehr in der seit langem erstrebten Substitutionstherapie mit dem Nebennierenextrakt Cortin, dessen Herstellung Swingle und Pfiffner gelungen ist. Die bisher berichteten Erfolge waren sehr günstig. Es ist danach mit dem Cortin möglich, Addisonpatienten aus schwerstem Collaps und Coma zu erretten. Rowntree und Greene beschreiben aus der Mayoschen Klinik 32 Fälle von M. Addison, bei denen eine Besserung der Anorexie, der Uebelkeit, des Erbrechens, des Ermüdungsgefühls, Appetit- und

Kräftesteigerung, Verschwinden der Schmerzen, besserer Schlaf, Abnahme der Pigmentierung, Gewichtszunahme und Hebung des Blutdruckes erzielt wurde. Auch von Loewe werden 3 Fälle berichtet, die mit günstigem Erfolg behandelt wurden, wobei ein Fall besonders bemerkenswert ist, bei dem ein sofortiger Anstieg der Blutzuckerkurve stattfand, nachdem vorher im Addisoncoma der Blutzuckerspiegel 38 mg-% betrug.

## Zusammenfassung.

Zunächst berichtete ich über einen Fall von familiärem Addisionismus. Es handelt sich um 4 Brüder, bei denen offenbar eine angeborene Dysplasie der Nebennieren vorliegt. Der älteste ist inzwischen gestorben. Bemerkenswert ist bei allen der chronische Verlauf des Leidens.

Bei einem dieser Patienten wurde eine Katalasebestimmung im Blut vorgenommen. Es ergab sich ein erhöhter Spaltungsindex (7,6) (gemessen nach der Methode Bach-Levinger). Es bestätigt sich also an diesem Falle die Annahme Oefelein's und Trautwein's, daß die Katalasebestimmung als Differentialdiagnosticum bei Morb. Addison verwertbar ist. Eine Erhöhung des Katalaseindex (Methode Masch) ergab sich nicht.

Hinsichtlich der Therapie der Addisonschen Krankheit berichtete ich über einen Fall von versuchter Nebennierentransplantation, die offenbar versagt hat. Eine berechtigte Aussicht auf Heilerfolge dürfte der Substitutionstherapie mit Nebennierenrindenextrakt zukommen.

---

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Hans Curschmann für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Abfassung meiner Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## Literatur.

Bach u. Levinger: Ueber das katalatische Vermögen des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 95, S. 89.

Bayer-von den Velden: Lehrbuch der Inkretologie. Verlag G. Thieme, 1927.

Felix Boenheim: Ueber chronische, benigne Hypofunktion der Nebennieren; ein Beitrag zur Kenntnis der vegetativ endokrinen Heredodegeneration. Klin. Woch. Jg. 4, Nr. 24, S. 1159, 1925.

Hans Curschmann: Endokrine Krankheiten. Verlag Steinkopff, Dresden 1927.

Hans Curschmann: Ueber vergebliche Transplantation einer menschlichen Nebenniere bei Morb. Addison. Deutsche Med. Wochenschrift, Nr. 11.

Hans Curschmann: Ueber symmetrische Arthropatien bei Morb. Addison. Klin. Wochenschrift 32, 249.

Domarus: Grundriß der inneren Medizin. Verlag Jul. Springer 1931.

G. Castiglioni: Ricerche intese a modificare il destino dell' innesto omoplastico di organi a secrezione interna. Zentr. f. Chir. 1927, III, S. 2981.

Wilh. Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Verlag Jul. Springer, Berlin 1928.

Hurst, Tanner, Ostmann: Addison's discase, with severe anaemia, treated by suprarenal grafting. Zentr. f. Chir. 1923, II, S. 1592.

E. Leschke: Die Wechselbeziehungen der Blutdrüsen. 1933.

E. Leschke: Nebennierentransplantation und Organtherapie bei Addisonscher Krankheit. Med. Klin. 1928, II, 1268 bis 1269.

E. Lexer: Die freien Transplantationen, I. Teil, 1919.

S. Loewe, L. Marx, F. Rothschild und H. F. Voß, sowie A. Braesch: Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen über Nebennierenrindenhormone. Klin. Woch. 1932, I, 281.

Walter Masch: Zur Methodik der Blutkatalasebestimmung nebst Bestimmungen von Katalasezahl und Kataläseindex des Blutes gesunder Menschen. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Sonderdruck Bd. 77, 1. und 2. Heft.

Ferdinando Morabito: Sul morbo di Addison e le sue forme fruste nell' infanzia. Pediatria, viv. Jg. 35, Nr. 18, S. 969, 1927.

Felix Oefelein und Herbert Trautwein: Katalasestudien bei nebennierenexstirpierten Meerschweinchen und Morb. Addison, II. Mitteilung, 1932.

Felix Oefelein und Herbert Trautwein: Sonderabdruck aus 165. Band, 1/2. Heft, Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie.

Pettinari (Milano): Innesti omoplastici di surrenale con successivo trattamento dell' ospite con estratto di organo. Zentr. f. Chirurgie 1927, II, S. 1721.

Reinhart: Mitteilung über Nebennierentransplantation bei Addisonscher Erkrankung. Münch. Med. Woch. 1928, Nr. 24.

Rowntree, Leonard, G., Carl H. Greene, Ralph G. Ball, Wilbur, W. Swingle u. Jos. J. Pfiffner: Addison's discase. Experiences in treatment with varions suprarenal preparations. Div. of Med. Mayo Clin. Rochester a. Dep. of Biol. Univ. Princeton. J. americ. med. Assoc. 96, S. 231, 1931.

Wakefield, E. G. and Eben E. Smith: Addisons disease suprarenalopathies, sclerosis of the glands of internal secretion. Clinical reports of the literature. Americ. Journal of the med. sciences Bd. 174, Nr. 3, S. 343, 1927.

H. Zondek: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin, Jul. Springer 1926.

## Lebenslauf.

Als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Friedrich Wigand wurde ich, Fritz Wigand, am 17. Juni 1908 zu Clausthal geboren. Von 1914—17 besuchte ich die Vorschule in Clausthal, dann das humanistische Gymnasium in Claustahl und Ilfeld, wo ich 1928 die Reifeprüfung bestand. Nach vorklinischem Studium in Marburg und Rostock bestand ich 1931 die medizinische Vorprüfung, meinem klinischen Studium oblag ich an den Universitäten München, Freiburg und Rostock.